

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS.

Année 1931-32.

N° 10.

SUR

L'ANHYDRIDE PHÉNYLOXYMALÉIQUE

THÈSE

Pour l'obtention
du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le 1932

PAR

Blanche LEROY

Pharmacien

Ex-interne des Hôpitaux de Paris.

JURY { MM. BOUGAULT, *Président.*
HÉRISSEY, *Professeur.*
FLEURY, *Agrégé.*

PARIS

GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Quai des Grands-Augustins, 55

1932

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS.

Année 1931-32.

N° 10.

SUR

L'ANHYDRIDE PHÉNYLOXYMALÉIQUE

THÈSE

Pour l'obtention
du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie)

Présentée et soutenue le 1932

PAR

Blanche LEROY

Pharmacien

Ex-interne des Hôpitaux de Paris.

JURY { MM. BOUGAULT, *Président.*
HÉRISSEY, *Professeur.*
FLEURY, *Agrégé.*

PARIS

GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DU BUREAU DES LONGITUDES, DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Quai des Grands-Augustins, 55

1932

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION.

MM. P. GUÉRIN, Doyen, *, I.
P. LEBEAU, Assesseur, O. *, I.
G. DURSANT, Secrétaire, *, I.

PROFESSEURS.

MM. GUÉRIN, *, I.	Botanique générale.
BÉHAL, Membre de l'Institut, G. O. *, I.	Chimie organique.
PERROT, O. *, I.	Histoire naturelle des médicaments.
COUTIÈRE, O. *, I.	Zoologie.
LEBEAU, O. *, I.	Pharmacie chimique.
BOUGAULT, *, I.	Chimie analytique.
GORIS, *, I.	Pharmacie galénique.
TASSILLY, *, I.	Physique.
H. DAMIENS, *, I.	Chimie minérale.
HERISSEY, O. *, I.	Chimie biologique.
SOMMELET, *, I.	Hydrologie et Hygiène.
LUTZ, *, I.	Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, I.	Toxicologie.
LAUNOY, O. *, I.	Professeur sans chaire.

Doyen honoraire : M. RADAIS, O. *, I.

Professeurs honoraires :

MM. A. VILLIERS, *, I., DELÉPINE, O. *, I., GUERBET, O. *, I.

CHARGÉS DE COURS.

MM. MARC HONNORAT, *, I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LAUNOY, O. *, I.	Pharmacodynamie.
DELABY, *, I.	Minéralogie.
BACH, I.	Microbiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE.

MM. DELABY, *, I.	MM. MASCRÉ, I.	MM. BEDEL, I.
PICON, I.	FLEURY, I.	RÉGNIER, I.
	BACH, I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES.

MM. BEDEL, I., <i>agré</i> gé, chargé des T. P. de 1 ^{re} année.	Chimie générale.
FLEURY, I. et RÉGNIER, I. : <i>agré</i> gés, chargés des travaux de.	Chimie analytique.
SOUÈGES, I.	Micrographie.
LEROUX, I.	Physique.
DEVAL, I.	Microbiologie.
DELABY, *, I., PICON, I., et MASCRÉ, I., <i>agré</i> gés, chargés des.	Travaux généraux de 4 ^e année.

Bibliothécaire en chef : M. BERNARD, I.



*L'exécution de ce travail a été aidée par une
subvention accordée sur le legs Le Mettais.
Qu'il nous soit permis d'adresser un hommage
reconnaissant à la mémoire de ce généreux
donateur et nos remerciements au Conseil de
la Faculté de Pharmacie.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547119_0089

A

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BOUGAULT

PHARMACIEN DE L'HÔPITAL DE LA CHARITÉ

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

en témoignage de respectueux attachement
et de profonde reconnaissance.

A MES PARENTS

AUX MIENS

A MES AMIS

THÈSE

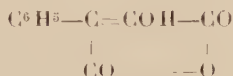
SUR

L'ANHYDRIDE PHÉNYLOXYMALÉIQUE

INTRODUCTION

En 1914 ⁽¹⁾, au cours de recherches sur le processus de saponification des nitriles et des éthers par l'acide sulfurique concentré, M. le Professeur Bougault découvrait l'anhydride phényloxy-maléique.

Il lui assignait la formule



et signalait sa formation comme produit intermédiaire dans la préparation de l'acide phénylpyruvique, par action de l'acide sulfurique sur l'éther de l'acide phénylpyruvique- α -cyané.

Deux ans plus tard ⁽²⁾, reprenant l'étude de ce corps, il en fixait la technique de préparation.

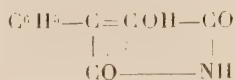
Weick ⁽³⁾, en 1922, sans connaître les travaux précédents,

⁽¹⁾ J. BOUGAULT, *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 7^e série, t. X, 1914, p. 302.

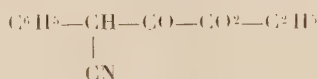
⁽²⁾ J. BOUGAULT, *C. R. Acad. Sc.*, t. 162, 1916, p. 760.

⁽³⁾ WEICK, *Contribution à l'étude de la tautomérie des acides α -cétones aromatiques. L'éther phénylpyruvique*, p. 17 (*Thèse*, Faculté des Sciences de Strasbourg, 1922).

l'obtient mélangé d'imide phényloxymaléique



en saponifiant l'éther α -cyané



par l'acide sulfurique concentré dans un mélange de glace et de sel marin; il l'isola par épuisement au chloroforme et le dénomma anhydride phényloxalacétique.

M. J. Bougault, dans les travaux déjà cités, indiquait les propriétés curieuses de ce corps vis-à-vis des bases et des alcools; l'auteur montrait qu'avec les amines primaires et secondaires l'anhydride réagit pour donner l'amide de la base et de l'acide phénylpyruvique, tandis qu'avec les amines tertiaires, il ne donne que le sel de la base et du même acide.

Depuis, nous avons constaté ⁽¹⁾ qu'aussi bien pour les bases primaires et secondaires que pour les bases tertiaires, la première phase de la formation de l'amide ou du phénylpyruvate de la base était une combinaison d'addition de l'anhydride phényloxymaléique et de la base intéressée.

Il devenait intéressant d'étudier la généralité de ce phénomène et d'en dégager des applications pour la caractérisation des bases.

Cette étude fait le sujet de ce travail que M. Bougault a bien voulu nous confier.

Avant d'exposer le résultat de nos recherches, nous prions M. le Professeur J. Bougault de trouver ici l'expression de notre respectueuse et vive reconnaissance. Il nous a confié le sujet de cette Thèse — il nous a prodigué chaque jour, tant à l'hôpital qu'à son laboratoire, ses conseils éclairés, — il fut toujours, pour nous, le plus bienveillant des maîtres.

(1) J. BOUGAULT et BL. LEROY, *C. R. Acad. Sc.*, t. 188, 1929, p. 921.

Nous adressons à M. le Professeur Hérissé, qui a bien voulu faire partie du jury de cette Thèse, l'expression de notre profonde gratitude.

Nos remerciements vont aussi à M. le Professeur agrégé Fleury qui a accepté de faire partie du jury de cette Thèse.

Nous ne saurions oublier M. Cattelain, Assistant du cours de Chimie analytique, dont l'aide précieuse a facilité notre tâche.



PLAN.

CHAPITRE I. — *De l'anhydride phényloxymaléique.*

Sa préparation.
Sa purification.
Ses propriétés.
Sa conservation.

CHAPITRE II. — *Action de l'ammoniaque sur l'anhydride phényloxymaléique.*

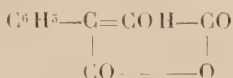
CHAPITRE III. — *Action des bases sur l'anhydride phényloxymaléique.*

- a) Bases primaires.
- b) Bases secondaires.
- c) Bases tertiaires.

CONCLUSIONS.

CHAPITRE I.

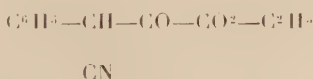
DE L'ANHYDRIDE PHÉNYLOXYMALÉIQUE



SA PRÉPARATION.

Nous l'avons aisément obtenu en suivant la technique de M. J. Bougault.

Le procédé comprend : d'abord l'obtention de l'éther éthylique de l'acide phénylpyruvique- α -cyané



puis sa décomposition ménagée par l'acide sulfurique concentré.

Toutefois, cet anhydride étant assez instable, sa préparation comporte certains détails opératoires qu'il importe de respecter avec soin.

a. Préparation de l'éther éthylique de l'acide phénylpyruvique- α -cyané. — La méthode utilisée est celle d'Erlenmeyer ⁽¹⁾ modifiée par M. Bougault ⁽²⁾.

⁽¹⁾ ERLÉNMEYER, *Liebigs Annalen*, t. 271, 1892, p. 172, 228, 333.

⁽²⁾ BOUGAULT, *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 7^e série, t. X, 1914, p. 302.

On mélange dans un ballon une molécule d'éther éthyloxa-lique (29,2) et une molécule de cyanure de benzyle (23,5).

La liqueur est refroidie dans un mélange de glace et de sel marin; on y ajoute, peu à peu, une solution alcoolique d'alcoolate de sodium (4^g,6 de sodium pour 50^{cm³} d'alcool absolu) en évitant toute élévation de température.

Après 24 heures de contact, on verse le tout dans 300^{cm³} d'eau additionnée d'acide chlorhydrique (50^{cm³} d'acide chlorhydrique concentré de densité = 1,17). Le nitrile obtenu précipite, cristallisé; il est essoré, lavé à l'eau, puis séché.

Sa purification s'effectue en dissolvant à chaud 50^g d'éther α -cyané dans 200^{cm³} d'acide acétique cristallisable; on ajoute 100^{cm³} d'eau distillée et l'on abandonne à la cristallisation. Le lendemain, on essore à la trompe : on réalise ainsi, sans perte, une excellente purification.

Le corps pur fond à 130°.

b. Préparation de l'anhydride phényloxymaléique. — La méthode suivie est celle indiquée par M. Bougault (¹) :

20^g d'éther de l'acide phénylpyruvique- α -cyané sont portés, par petites fractions et en agitant, dans 50^{cm³} d'acide sulfurique concentré. On refroidit pour éviter toute élévation de température et l'on verse cette solution dans 50^{cm³} d'acide acétique en opérant à la température de la glace fondante.

On ajoute alors 100^{cm³} d'eau par petites quantités pour prévenir un trop fort échauffement.

Au bout d'un certain temps, on observe la cristallisation d'un corps jaune, finement aiguillé. On essore à la trompe et on lave à l'eau.

SA PURIFICATION.

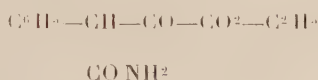
Une première purification, rapide, du produit est obtenu en le

(¹) BOUGAULT, *C. R. Acad. Sc.*, t. 162, 1916, p. 760.

traitant, humide encore, par la benzine à chaud. On élimine l'eau par décantation. L'anhydride cristallise de sa solution benzénique.

L'expérience nous a montré que cette purification était insuffisante puisqu'un épuisement à l'éther d'une fraction du produit laisse comme résidu un corps cristallin incolore.

Ce corps fut reconnu par nous comme étant l'éther amide :



que M. Bougault ⁽¹⁾ avait déjà obtenu par un procédé différent. La littérature chimique nous a d'ailleurs montré que Weick ⁽²⁾ l'obtint par un troisième procédé.

Purifié par cristallisation dans l'alcool anhydre, il fond au bloc Maquenne à 105-106°.

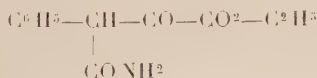
Il donne avec le perchlorure de fer une coloration rouge cerise.

Traité par les acides et les alcalis, il perd une molécule d'alcool et donne un corps cristallin, jaune, fondant à 216°.

Chauffé en présence d'une trace d'eau, il subit la même transformation.

Ce corps jaune n'est autre que le phényloxymaléinimide, comme le montre la comparaison avec un échantillon provenant d'une autre origine.

La cyclisation par la chaleur de l'éther amide :

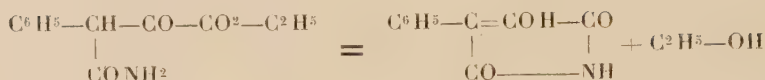


nous a conduit à ce résultat.

⁽¹⁾ J. BOUGAULT, *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 7^e série, t. X, 1914, p. 306.

⁽²⁾ WEICK, *Contribution à l'étude de la tautomérie des acides α-cétones aromatiques. L'éther phénylpyruvique*, p. 15 (Thèse, Faculté des Sciences de Strasbourg, 1922).

L'équation suivante résume la réaction :



L'analyse élémentaire de l'éther amide a d'ailleurs confirmé nos conclusions. Nous avons obtenu :

	Pour 100 en carbone.	Pour 100 en hydrogène.	Pour 100 en azote.
Calculé.....	61,5	= 5,1	= 5,9
Trouvé.....	60,9	= 6,4	= 5,6

Nous avons essayé au cours de la préparation de l'anhydride de diminuer la proportion d'éther amide obtenu. Sur les conseils de M. Bougault, nous avons prolongé le temps de contact de l'éther α -cyané et de l'acide sulfurique : la solution sulfurique fut abandonnée 2 heures, 12 heures, puis 18 heures. La proportion d'éther amide a diminué chaque fois dans le mélange, mais n'a pas disparu totalement.

Le problème posé était alors d'isoler l'anhydride phényloxymaléique à l'état pur.

Nous avons, dans ce but, appliqué une des propriétés de ce corps, sur laquelle nous reviendrons plus tard ; nous la résumons brièvement :

1° L'anhydride phényloxymaléique donne, avec les bases, des combinaisons cristallines : par ce moyen il peut être isolé des impuretés qui l'accompagnent ;

2° L'anhydride peut être régénéré de ces combinaisons en leur enlevant l'amine par traitement convenable avec un acide approprié.

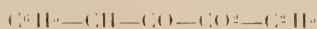
Nous exposons la technique de cette purification telle que nous l'avons pratiquée.

La base choisie est la pyridine, en raison de l'insolubilité à peu

près totale de la combinaison (pyridine + anhydride phényloxy-maléique) dans l'éther.

L'anhydride phényloxymaléique impur est dissous dans l'éther anhydre puis la pyridine est ajoutée goutte à goutte en léger excès.

Le précipité jaune cristallin obtenu est essoré à la trompe et lavé à l'éther. L'éther



reste en solution.

Le sel de pyridine de l'anhydride est alors trituré très finement au mortier avec son poids d'acide oxalique; après une trituration prolongée, on effectue plusieurs épuisements à l'éther anhydre qui dissout l'anhydride régénéré. Ce dernier est alors souillé de traces d'acide oxalique passé dans l'éther où il est légèrement soluble (environ 1 pour 100).

Des lavages répétés de la solution étherée à l'eau distillée éliminent l'acide oxalique; la solution étherée desséchée sur chlorure de calcium pendant 48 heures est évaporée dans le vide.

L'anhydride phényloxymaléique cristallise pur et anhydre.

Son point de fusion est de 163°.

Les rendements sont assez faibles : environ 9% d'anhydride pur pour 40% d'éther cyané; toutefois, ils sont sensiblement améliorés lorsqu'on prolonge le temps de contact de l'acide sulfurique avec l'éther cyané : en abandonnant 18 heures la solution sulfurique, on obtient, après purification, une proportion de 10%, 70 d'anhydride phényloxymaléique pour 40% d'éther cyané mis en œuvre.

SES PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES.

L'anhydride phényloxymaléique anhydre fond à 163°.

M. Bougault donne 100° comme point de fusion de l'anhydride hydraté.

Cet auteur a montré la propriété curieuse de ce corps qui, des-

séché à basse température, puis progressivement jusqu'à 100°, perd sa molécule d'eau et fond alors à 163°.

Il est très soluble dans l'éther, le chloroforme, l'alcool, l'acétone.

Il est insoluble dans l'éther de pétrole, à peu près insoluble dans l'eau froide.

Peu stable en présence d'eau, il se décompose lentement à froid et très rapidement à chaud en anhydride carbonique et acide phénylpyruvique.

En milieu anhydre, il résiste assez bien à la chaleur : chauffé, pendant 1 heure, dans la benzine à l'ébullition, il n'est nullement altéré et cristallise par refroidissement de sa solution benzénique.

Il donne, avec le perchlorure de fer, en solution alcoolique, une coloration brun verdâtre.

Il réduit le réactif de Nessler en donnant un précipité noir.

En présence de lessive de soude ou d'une solution de carbonate de sodium à 10 pour 100, il se décompose rapidement en anhydride carbonique et acide phénylpyruvique.

Avec les alcalis plus faibles, une solution concentrée d'acétate ou de bicarbonate de sodium, il peut se dissoudre à froid, sans décomposition; nous l'avons régénéré ensuite de ces solutions alcalines par acidulation chlorhydrique, ce qui cadre bien avec l'hypothèse que nous proposons de sa fonction acide.

SA CONSERVATION.

Comme un grand nombre de composés organiques, l'anhydride phényloxymaléique subit, au contact de l'air, une altération due à une action oxydante.

Pur et fraîchement préparé, il est inodore, mais, dès les premiers jours de sa préparation, on perçoit une odeur très vive

d'aldéhyde benzoïque en même temps que l'on observe une liquéfaction partielle de la masse cristalline; les cristaux s'agglomèrent peu à peu et la masse devient pâteuse.

Nous avons cherché à le mettre à l'abri de l'oxygène. Sur les conseils de M. Bougault, nous l'avons conservé sous éther de pétrole : il s'y est maintenu un mois environ, sans altération.

Placé dans le vide partiel, en présence d'acide sulfurique, il ne s'est modifié qu'au bout de deux mois.

Dans le vide, en tube scellé, il était intact, 18 mois plus tard.

Nous avons mis au point la technique de purification de l'anhydride phényloxymaléique (nous avons fixé les conditions de sa conservation), nous abordons maintenant les réactions de cet anhydride sur l'ammoniaque et les bases organiques et nous étudierons les produits qui en dérivent.



CHAPITRE II.

ACTION DE L'AMMONIAQUE SUR L'ANHYDRIDE PHÉNYLOXYMALÉIQUE.

Nous envisageons successivement :

1^o L'action du gaz ammoniac sur l'anhydride phényloxy-maléique en solution anhydre.

2^o L'action de la solution d'ammoniaque sur l'anhydride.

1^o **Action du gaz ammoniac sur l'anhydride phényloxy-maléique.** — Le gaz ammoniac est desséché sur de la chaux vive; on dissout l'anhydride phényloxy-maléique dans l'éther sec, et l'on fait barboter le gaz ammoniac dans cette solution : on obtient un précipité jaune soufre, très dense.

Ce corps, recueilli et lavé à l'éther anhydre, fond au bloc Maquenne à 183°.

Nous l'avons conservé sans altération pendant plus d'une année.

De quelle nature est cette combinaison ?

Nous avons étudié sa résistance vis-à-vis des bases et des acides.

Ce corps, mis en contact avec de la lessive de soude, se décompose avec formation de phénylpyruvate de sodium et dégagement de gaz ammoniac.

Si on le triture finement avec de l'acide oxalique en présence d'éther anhydre, on recueille de l'anhydride phényloxy-maléique pur, après évaporation de l'éther.

Les deux constituants de ce dérivé ont donc été isolés après destruction de la combinaison.

Sous l'action progressive de la chaleur, ce corps peut fondre bien au-dessous de son point de fusion normal; maintenu à l'étuve à 100°, il se convertit en une masse résinifiée qui se décompose avec dégagement gazeux. Traite-t-on ensuite par l'alcool à 90°, on obtient, par cristallisation, un produit incolore qui fond au bloc Maquenne à 235-236°.

Sommes-nous en face d'une simple combinaison moléculaire ou faut-il penser plutôt à un véritable sel de la base et de l'anhydride, pris sous sa forme énolique, et fonctionnant comme acide faible?

L'étude comparée des dérivés des différentes amines nous permettra plus tard de dégager des conclusions.

2° Action de la solution d'ammoniaque sur l'anhydride phényloxyymaléique. — L'ammoniaque en solution concentrée (D. 0,925), et à froid, réagit violemment sur l'anhydride phényloxyymaléique: on observe un abondant dégagement de gaz carbonique et l'on recueille une masse résinifiée, jaune orangé; cette dernière est traitée par l'alcool anhydre à chaud; par refroidissement, on obtient un corps cristallisé.

Ce dernier est incolore; il se décompose au tube capillaire vers 190° et fond au bloc Maquenne à 236°.

Si l'on opère à chaud, en ajoutant peu à peu l'ammoniaque dans la solution alcoolique d'anhydride phényloxyymaléique, il se forme un corps qui, recueilli et purifié dans l'alcool bouillant, présente les mêmes caractères physiques que le premier décrit.

Nous avons pu l'identifier aussi avec le produit de décomposition, par la chaleur, du sel de l'anhydride phényloxyymaléique décrit précédemment.

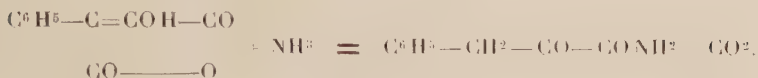
Ce corps, incolore, cristallisé, est insoluble dans l'eau, l'éther, la benzine; son meilleur solvant est l'alcool bouillant.

Il fut décrit par M. Bougault, c'est l'amide de l'acide phényl-

pyruvique :



dont l'équation suivante résume la formation :



Conclusions. — L'ammoniaque réagissant sur l'anhydride phényloxymaléique donne, selon le mode opératoire choisi, soit le composé d'addition de l'anhydride phényloxymaléique et de l'ammoniaque, soit l'amide de l'acide phénylpyruvique, et c'est l'amide



qui est le terme stable de la réaction.



CHAPITRE III.

ACTION DES AMINES SUR L'ANHYDRIDE PHÉNYLOXYMALÉIQUE.

Généralités. — La propriété, commune à toutes les amines, de donner avec l'anhydride phényloxy maléique des combinaisons d'addition généralement cristallines, nous a permis d'en isoler un certain nombre et d'étudier leurs nombreuses analogies.

Leur préparation s'effectue toujours en milieu anhydre, le plus souvent dans l'éther, quand les deux constituants y sont solubles; dans le cas contraire, la base est dissoute dans un solvant approprié (alcool absolu-chloroforme); l'éther anhydre demeure toujours le solvant de choix de l'anhydride.

La technique de préparation est des plus simples : l'adjonction de la solution de la base dans celle de l'anhydride provoque généralement la cristallisation immédiate du corps recherché.

Toutes les combinaisons obtenues possèdent une propriété absolument générale : leur insolubilité à peu près totale dans l'éther anhydre, ce qui procure un moyen commode de les isoler.

Ces corps sont insolubles dans l'eau; solubles dans l'alcool bouillant.

Tous sont colorés en jaune.

Ils sont très aisément décomposables par la chaleur (humide ou sèche); cette décomposition s'accompagne pour tous d'un dégagement de gaz carbonique et aboutit à la formation, pour les bases

primaires et secondaires, de l'amide de l'acide phénylpyruvique et de la base intéressée.

Ces derniers dérivés sont toujours incolores.

Cette instabilité vis-à-vis de la chaleur ne permet pas de prendre les points de fusion de ces corps au tube capillaire, les chiffres obtenus ne correspondant qu'à des points de décomposition; seule, la fusion instantanée, au bloc Maquenne, peut être pratiquée.

Ils sont totalement décomposables par les acides faibles; une acidulation ménagée permet d'isoler, en solution étherée, l'anhydride non modifié; cette propriété est utilisée dans la purification de l'anhydride phényloxymaléique.

Les rendements sont en général satisfaisants : pour certains, très voisins du chiffre théorique.

Pour la plupart, ces corps ont pu être conservés des mois entiers sans altération; les combinaisons avec les alcaloïdes, le plus souvent bases tertiaires à grosses molécules, sont caractérisées par leur stabilité; toutefois, il est à noter que les dérivés des bases volatiles se décomposent avec une grande facilité et d'autant plus rapidement qu'ils sont conservés en vases clos : ils perdent leur base, peu à peu, et se liquéfient.

L'étude de ces dérivés nous éclaire-t-elle sur la nature des combinaisons d'addition de l'anhydride avec les bases? Vient-elle confirmer l'hypothèse d'un acide fonctionnant comme acide faible et donnant de véritables sels? C'est la conclusion qui s'impose, étant données les différences de solubilité, profondes, existant entre ces dérivés et leurs constituants.

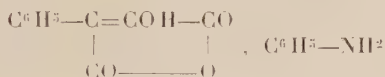
1. — ÉTUDE DE QUELQUES DÉRIVÉS OBTENUS A PARTIR DES AMINES PRIMAIRES.

Comme type d'amine primaire, nous avons choisi l'aniline.

DÉRIVÉS DE L'ANILINE.

L'échantillon d'aniline utilisé était très pur : redistillé, il répondait aux constantes physiques de la base; réagissant sur l'anhydride phényloxymaléique, il a donné les dérivés suivants :

a. Sel de l'aniline et de l'anhydride phényloxymaléique :



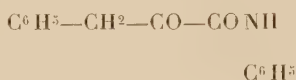
Préparation. — Nous avons utilisé la technique suivante :

1^g d'anhydride phényloxymaléique est dissous dans 60^{cm³} d'éther anhydre; goutte à goutte, l'aniline (0^g,50) est ajoutée à la solution : un précipité jaune, volumineux, se forme aussitôt.

Nous l'avons purifié par lavages successifs à l'éther anhydre : le corps obtenu fond au bloc Maquenne à 115°; nous avons obtenu le même point de fusion en purifiant le corps dans l'alcool anhydre bouillant.

Nous avons observé que si nous modifions les conditions opératoires exposées ci-dessus, en dissolvant l'anhydride phényloxymaléique dans un volume d'éther plus réduit (1^g d'anhydride pour 10^g d'éther), les résultats obtenus sont différents : l'aniline réagit violemment sur l'anhydride, un abondant dégagement gazeux se produit, suivi d'une cristallisation immédiate.

Le corps isolé est incolore, purifié par cristallisations dans l'alcool anhydre, bouillant, il fond à 126°. C'est l'amide :



sur les propriétés duquel nous reviendrons.

Nous avons étudié le sel d'aniline obtenu.

Il est jaune, bien cristallisé, insoluble dans l'eau et l'éther, très peu soluble dans l'alcool froid.

Il est décomposé par les acides dilués.

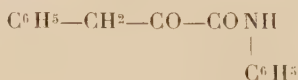
L'opération est conduite selon la technique suivante :

On triture au mortier 2^g de sel d'aniline avec 2^g d'acide oxalique; après un contact d'une heure environ, on épuise à l'éther anhydre : par évaporation de l'éther, on obtient l'anhydride phényloxymaléique pur.

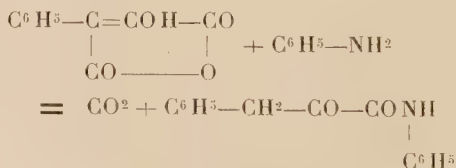
Le même résultat est obtenu en remplaçant l'acide oxalique par l'acide chlorhydrique dilué. (Solution à 5 pour 100 d'acide chlorhydrique $d = 1,17$.)

Les alcalis (solution de carbonate de sodium à 10 pour 100) le décomposent : on constate un dégagement d'anhydride carbonique et, la formation de phénylpyruvate de sodium : l'aniline est libérée.

b. Amide de l'aniline et de l'acide phénylpyruvique :



L'équation suivante en explique la formation :



Préparation. — La méthode employée est la suivante :

L'anhydride phényloxymaléique (1^g, 25) dissous dans l'alcool absolu est mélangé à la solution aqueuse d'aniline (0^g, 50) légèrement acidulée par l'acide acétique.

Un dégagement gazeux est observé et une cristallisation s'amorce aussitôt.

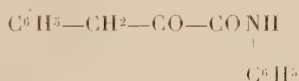
Le corps est recueilli et purifié par cristallisation dans l'alcool bouillant; il fond au bloc Maquenne à 126°.

On peut l'obtenir aussi par action directe de la base concentrée sur l'anhydride phényloxymaléique.

La réaction est très vive, on observe un dégagement abondant d'anhydride carbonique et la formation d'une masse pâteuse; celle-ci se dissout dans l'alcool fort; par cristallisation, on obtient un produit incolore.

Il est insoluble dans l'eau, l'éther, soluble dans l'alcool à chaud.

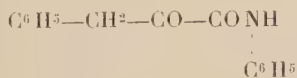
Il fond au bloc Maquenne à 126°. C'est l'amide



décrit par M. Bougault.

Nous avons pu en préparer la semi-carbazone dont le point de fusion instantané est 183°.

Il est possible, d'ailleurs, d'obtenir cet amide par une autre voie. Si, partant du sel d'aniline déjà décrit, nous le chauffons progressivement à l'étuve jusqu'à 100° ou au bain-marie en présence d'eau, il se transforme en une masse brune, qui, reprise par l'alcool à 95°, donne par cristallisation l'amide

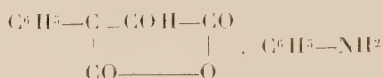


fondant à 126°.

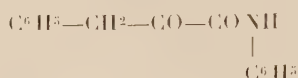
La semi-carbazone de ce dernier corps fond à 183°.

En résumé, l'aniline réagissant sur l'anhidride de phényloxymaléique donne deux dérivés :

1° Le sel de l'anhidride et de la base



2° L'amide



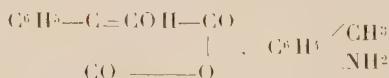
Toutes les autres bases primaires étudiées nous ont donné, en opérant dans les mêmes conditions, des dérivés analogues, variant par des points de détail.

La formation facile de ce composé d'addition à point de fusion bien défini est une indication précieuse dans la caractérisation des bases liquides. Elle nous procure trois points de vérification importants :

- 1° Le point de fusion du sel de l'amine;
- 2° Le point de fusion de l'amide provenant de sa décomposition;
- 3° Le point de fusion de la semi-carbazone de ce dernier.

DÉRIVÉS DE LA PARATOLUIDINE.

a. Sel de l'anhidride phényloxymaléique et de la paratoluidine :



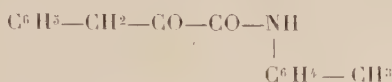
Préparation. — Nous l'avons conduite selon la technique habituelle.

Nous avons dissous l'anhidride phényloxymaléique (3^g) dans 60^{cm}³ d'éther anhydre; dans cette solution nous avons ajouté, par

petites portions, la paratoluidine (1^g,60) dissoute dans l'éther sulfurique anhydre (60^{cm³}). Un précipité abondant se forme aussitôt. Le produit brut recueilli se présente en cristaux finement aiguillés, jaune vif.

Purifié par des lavages répétés à l'éther anhydre, il fond à 147°.

b. Amide de l'acide phénylpyruvique et de la paratoluidine :



Préparation — Nous opérons selon la technique habituelle.

L'anhydride phényloxymaléique (3^g) est dissous dans l'alcool à 95° (10^{cm³}). La paratoluidine (1^g,60), dissoute dans l'alcool à 95° (10^{cm³}) est ajoutée par petites quantités : nous observons un vif dégagement de gaz carbonique et un début de cristallisation; nous ajoutons alors 30 à 40^{cm³} d'eau : un corps cristallisé précipite.

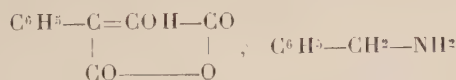
Le corps brut est une poudre cristalline jaunâtre.

Purifié par cristallisations successives dans l'alcool à 95° bouillant, il se présente en cristaux finement aiguillés, incolores. Il fond à 116°.

Nous avons préparé la semi-carbazone de cet amide; elle est incolore et fond à 202°.

DÉRIVÉS DE LA BENZYLAMINE.

a. Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la benzylamine :



Préparation. — L'opération est conduite selon le mode habituel.

La benzylamine (0^g, 50) en solution dans l'éther sec (30^{cm³}), est mélangée à l'anhydride phényloxymaléique (1^g) dissous dans 30^{cm³} d'éther anhydre : une cristallisation s'amorce aussitôt.

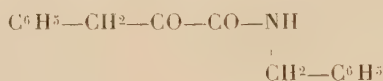
Le corps brut obtenu est une masse cristalline jaune soufre.

Nous l'avons purifié par lavages répétés dans l'éther anhydre.

Le produit pur obtenu se présente en petits cristaux jaunes fondant à 156°.

Par décomposition à la chaleur il donne un corps cristallin incolore, fondant à 189°.

b. Amide de l'acide phénylpyruvique et de la benzylamine :



Préparation. — Nous l'avons obtenu par l'action directe de la benzylamine (1^g, 50) sur l'anhydride phényloxymaléique (3^g).

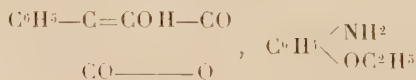
Un dégagement violent d'anhydride carbonique est observé et il se forme une masse résineuse englobant des cristaux.

Cette dernière est reprise par l'alcool à 60°, et, par cristallisations successives, nous avons isolé un corps incolore, cristallin, fondant à 189° au bloc Maquenne.

Il est légèrement soluble dans l'alcool à froid, très soluble dans l'alcool chaud.

DÉRIVÉS DE LA PHÉNÉTIDINE.

a. Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la phénétidine :



Préparation. — Nous sommes partie de

Anhydride phényloxymaléique.....	1 ^g
Éther anhydre.....	60 ^{cm³}

et nous avons ajouté

Phénétidine	0 ^g , 70
Ether anhydre	60 ^{cm³}

L'opération a été conduite selon la technique habituelle.

Nous avons constaté la formation immédiate d'un précipité volumineux, cristallisé, jaune verdâtre.

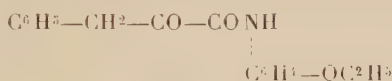
Le corps brut est purifié par lavages successifs dans l'éther anhydre et l'on obtient une poudre cristalline jaune vert.

Il est insoluble dans l'éther, très soluble dans l'alcool.

Il fond à 153°.

Le rendement pour les conditions énoncées ci-dessus est de 1^g, 65 de sel.

b. Amide de l'acide phénylpyruvique et de la phénétidine :



Préparation. — On met en contact :

Anhydride phényloxymaléique	1 ^g
Phénétidine	0 ^g , 70

La réaction est très vive.

Le produit brut obtenu est une masse verdâtre, pâteuse.

Purifié par cristallisations successives dans l'alcool bouillant, il se présente en cristaux finement aiguillés, blancs verdâtres, solubles dans l'alcool fort.

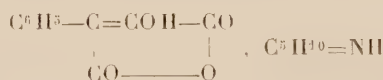
Il fond au bloc Maquenne à 202°.

II. — ÉTUDE DES DÉRIVÉS OBTENUS A PARTIR DES AMINES SECONDAIRES.

Les dérivés des amines secondaires et de l'anhydride phényloxy-maléique sont du même ordre que les dérivés précédents.

DÉRIVÉS DE LA PIPÉRIDINE.

a. Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la pipéridine :



Préparation. — On est parti de :

Anhydride phényloxymaléique.....	3g
Éther sulfurique anhydre.....	60g

on y a ajouté la solution suivante :

Pipéridine.....	1g,50
Éther sulfurique anhydre.....	60cm ³

On observe une cristallisation immédiate, volumineuse.

Le corps brut obtenu présente une coloration jaune brunâtre.

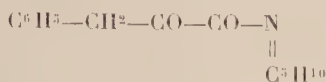
On le purifie par des lavages successifs à l'éther anhydre. Il présente une violente odeur de pipéridine.

Il fond au bloc Maquenne à 127°.

Sa conservation est des plus précaires : deux heures après sa préparation, il s'altère déjà, les cristaux se désagrègent, se prennent en masse, un dégagement gazeux est observé.

Conservé sous éther de pétrole, il subit la même transformation ; on voit apparaître, dans la masse, des paillettes cristallines, incolores : elles fondent au bloc Maquenne à 56°.

b. Amide de l'acide phénylpyruvique et de la pipéridine :



ce corps a été signalé par M. Bougault ⁽¹⁾.

Préparation. — Nous avons mis en contact :

Anhydride phényloxymaléique.....	3 ^g
Pipéridine.....	15, 50

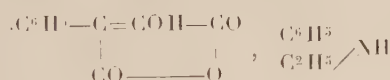
C'est en opérant par action directe de la base sur l'anhydride phényloxymaléique que nous avons obtenu les meilleurs résultats. La réaction est assez violente; la masse semi-liquide obtenue est reprise par l'alcool à 90°, puis précipitée par l'eau; le produit isolé est cristallin.

Nous l'avons purifié par cristallisations successives dans l'alcool à 60°.

Le corps se présente en paillettes incolores, assez solubles dans l'alcool; son point de fusion instantané est 56°.

DÉRIVÉS DE LA PHÉNYLÉTHYLAMINE.

a. Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la phényléthylamine :



Préparation. — On a dissous :

Anhydride phényloxymaléique.....	3 ^g
Éther anhydre.....	60 ^{cm} ³

On y a ajouté la solution suivante :

Phényléthylamine.....	1 ^g , 80
Éther anhydre.....	60 ^{cm} ³

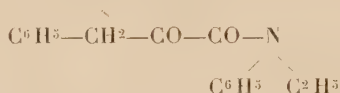
(1) J. BOUGAULT, *C. R. Acad. Sc.*, t. 162, 1916, p. 760.

L'opération a été conduite selon la technique habituelle; l'obtention du sel ne nécessite pas de détails de préparation particuliers.

Les rendements sont moins bons que pour certaines autres amines.

Le sel obtenu purifié par lavages répétés dans l'éther anhydre se présente en cristaux jaunes, fondant à 158°.

b. Amide de l'acide phénylpyruvique et de la phényléthylamine :



Préparation. — On est parti de :

Anhydride phényloxymaléique.....	3g
Alcool à 95°.....	15cm ³

On y a ajouté :

Phényléthylamine.....	1g,80
-----------------------	-------

L'opération est conduite selon la technique habituelle : en traitant la solution par un excès d'eau, le corps cristallise.

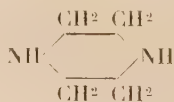
Purifié par cristallisations successives dans l'alcool faible, il se présente en cristaux incolores; il fond au bloc Maquenne à 176°.

Il est soluble dans l'alcool fort, insoluble dans l'eau.

Nous avons préparé la semi-carbazone de cet amide; ce corps fond à 187-188°.

DÉRIVÉS DE LA PIPÉRAZINE.

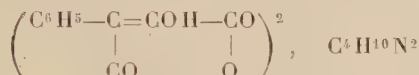
Nous sommes partie de l'hydraté de la base :



Nous l'avons utilisé après l'avoir soumis à un séjour prolongé dans le vide sur chlorure de calcium; il y fut maintenu jusqu'à poids constant, il fondait alors aux environs de 100°.

La préparation des dérivés de cette base avec l'anhydride phényloxymaléique souleva quelques difficultés.

II. Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la pipérazine :



Préparation. — Les premiers essais furent tentés en mettant en présence des proportions équimoléculaires des deux constituants. On opéra soit dans l'éther anhydre, soit dans un mélange d'alcool absolu et d'éther anhydre : les résultats obtenus furent médiocres, le produit cristallisait mal, avait un point de fusion peu net et les rendements en étaient très faibles.

Nous avons alors introduit dans la réaction une proportion doublée d'anhydride phényloxymaléique.

Nous sommes partie de :

Anhydride phényloxymaléique.....	15,10
Éther anhydre	30 ^{cm} ³

Nous avons ajouté, peu à peu, dans cette solution, la pipérazine (0^g,20) dissoute dans 10^{cm}³ d'alcool absolu, nous avons opéré à la température de la glace fondante.

Nous avons recueilli un corps cristallisé, jaune, très dense, essoré sur plaque de Büchner et lavé à l'éther, il fond à 210°.

Les rendements sont d'environ 70 à 72 pour 100 du chiffre théorique.

Par décomposition à la chaleur il nous a donné un corps incolore, cristallin, fondant à 117°.

Nous avons essayé de préparer l'amide correspondant en suivant les mêmes directives.

Or, si l'on met en présence deux molécules d'anhydride et une molécule de la base, selon la méthode habituelle, on n'obtient aucun résultat; d'autre part, si l'on opère sur des proportions équimoléculaires, on observe un violent dégagement de gaz carbonique et l'on obtient un corps cristallisé, incolore, fondant à 117°.

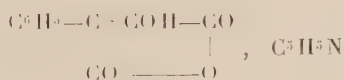
III. — ÉTUDE DES DÉRIVÉS OBTENUS A PARTIR DES AMINES TERTIAIRES.

L'étude des combinaisons des bases tertiaires et de l'anhydride phényloxymaléique est moins complexe que celle des autres dérivés envisagés jusqu'ici : chaque amine ne peut plus donner avec l'anhydride phényloxymaléique que le sel de l'anhydride et de la base intéressée : sous l'action de la chaleur, ce sel se décompose pour donner le phénylpyruvate de la base.

Dans ce chapitre, nous avons étudié particulièrement les dérivés des alcaloïdes; ceux-ci présentent le gros intérêt d'être des corps très stables et des dosages répétés de l'alcaloïde combiné nous fixèrent définitivement sur la structure des sels obtenus.

M. Bongault avait préparé le sel dérivé de la pyridine. Son étude en fut reprise.

Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la pyridine :



Préparation. — Elle est menée selon la technique habituelle.

Il est très important d'opérer en milieu rigoureusement anhydre; car le sel obtenu se décompose rapidement en présence d'eau.

L'anhydride phényloxymaléique est dissous dans l'éther anhydre, la pyridine est ajoutée goutte à goutte dans la solution et en léger excès. La grande insolubilité du sel dans l'éther permet une cristallisation immédiate.

Le sel est recueilli, essoré sur plaque de Büchner, et purifié par lavages répétés dans l'éther anhydre.

Il se présente en cristaux jaunes, aiguillés, fondant au bloc Maquenne à 121°.

Il a une odeur très vive de pyridine.

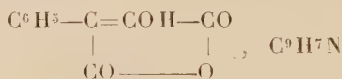
Il est insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole, le chloroforme; il est peu soluble dans l'alcool absolu.

Il est décomposé par la chaleur avec dégagement de gaz carbonique et formation de phénylpyruvate de pyridine.

Il se conserve mal : placé en vase clos, il se liquéfie très rapidement.

Sur les conseils de M. Bougault nous l'avons conservé entre deux épaisseurs de papier filtre et nous avons observé une stabilité de plusieurs mois. Ceci s'explique très simplement : dans le premier cas, les vapeurs de pyridine restent enfermées dans l'atmosphère du flacon et tendent à dissoudre le sel qui reste; dans le deuxième cas, elles se répandent dans l'atmosphère et n'agissent plus sur la combinaison.

Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la quinoléine :



Préparation. — Préparé selon la technique habituelle, il est isolé dans l'éther anhydre.

L'anhydride phényloxymaléique est dissous dans l'éther anhydre; on ajoute dans la solution la quinoléine, goutte à goutte, et en léger excès.

On obtient, après purification, un produit cristallisé jaune brunâtre, fondant à 148°.

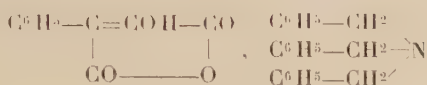
Il est insoluble dans l'éther, dans l'eau, dans l'éther de pétrole.

Il est légèrement soluble dans l'alcool.

Il présente une forte odeur de quinoléine.

Comme le sel de pyridine et pour les mêmes raisons, il se conserve mal.

Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la tribenzylamine :



Préparation. — Il est isolé selon la technique habituelle dans l'éther anhydre.

Sa préparation nécessite cependant quelques précautions. Il est important d'opérer à la température de la glace fondante, sinon il se sépare un liquide huileux, réfractaire par la suite à toute cristallisation.

On est parti de :

Tribenzylamine.....	2 ^g
Éther anhydre.....	65 ^{cm} ³

On a ajouté à cette solution :

Anhydride phényloxymaléique.....	18 ⁵⁰
Éther anhydre.....	10 ^{cm} ³

Ce mélange est placé dans la glace.

Le sel cristallise lentement.

Ce corps, purifié par des lavages successifs à l'éther anhydre, se présente en cristaux jaunes, très denses, fondant au bloc Maquenne à 136°.

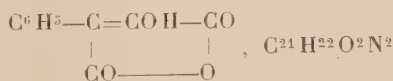
Il est insoluble dans l'eau, l'éther, la benzine, peu soluble dans l'alcool.

Il est décomposé par la chaleur avec dégagement de gaz carbonique.

Nous passons aux dérivés des alcaloïdes.

Ils sont très stables comme nous l'avons dit et il nous fut possible de doser la base combinée; nous exposons au cours de ce chapitre la technique des dosages pratiqués.

Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la strychnine :



La strychnine, base tertiaire mono-acide, a pour formule brute $C^{21}H^{22}O^2N^9$; l'échantillon utilisé fondait, après dessiccation dans le vide sulfurique, à 280°.

Préparation. — On est parti de :

Anhydride phényloxymaléique	5 ^g
Ether anhydre	100 ^{cm³}

On a ajouté peu à peu dans cette solution :

Strychnine.....	8 ^g
Chloroforme.....	q. s. pour dissoudre

On a enfin dilué le mélange avec 300^{cm³} d'éther sec.

On a recueilli un précipité jaune, volumineux. Purifié par lavages successifs à l'éther anhydre et après cristallisation dans l'alcool absolu, il fond à 189°.

Il est insoluble dans l'éther, la benzine, l'éther de pétrole.

Il est peu soluble dans l'alcool froid, plus soluble à chaud; il est très soluble dans le chloroforme.

Dosage de l'alcaloïde dans la combinaison. — 1° Le principe en est simple : une prise d'essai de poids connu est décomposée par un excès d'alcali. L'anhydride mis en liberté donne du phénylpyruvate alcalin tandis que la base est isolée et pesée.

Technique. — Une prise d'essai de 0^g,500 du sel de strychnine desséché pendant 48 heures dans le vide sur chlorure de calcium est introduite dans une ampoule à décantation.

On la dissout dans 15^{cm³} de chloroforme et l'on ajoute :

^Solution de carbonate de sodium à 10 pour 100....	5 ^{cm³}
Eau distillée.....	5 ^{cm³}

Le mélange est agité énergiquement et l'on observe une décoloration de la solution chloroformique primitivement jaune.

Après un repos d'une demi-heure, le chloroforme est introduit dans une seconde ampoule à décantation. La solution aqueuse

résiduelle est épuisée à nouveau et à deux reprises avec 5^{cm³} de chloroforme.

Les solutions chloroformiques réunies dans la seconde ampoule sont lavées avec 5^{cm³} d'eau saturée de chloroforme.

Après un repos d'une demi-heure, on décante la totalité du chloroforme dans une capsule tarée. On évapore et pèse après un séjour de 48 heures dans le vide.

Résultats :

Trouvé	0.310
Théorie	0.318

Le point de fusion de la strychnine isolée est de 280°.

2° Nous avons pratiqué un dosage parallèle de l'alcaloïde par le polarimètre.

La technique employée est la suivante :

Comme pour le dosage précédent la prise d'essai est effectuée sur un échantillon desséché pendant 48 heures dans le vide, sur chlorure de calcium.

Dans une ampoule à décantation on introduit :

Sel de strychnine de l'anhydride phényloxymaléique....	05,500
Chloroforme.....	15 ^{cm³}

puis :

Solution de carbonate de sodium à 10 pour 100.....	2 ^{cm³}
Eau distillée.....	5 ^{cm³}

Après une agitation prolongée et un repos d'une demi-heure, on décante la solution chloroformique dans un ballon jaugé de 50^{cm³}.

Le résidu aqueux de l'opération précédente est épuisé à deux reprises avec 10^{cm³} de chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies sont complétées à 50^{cm³} avec du chloroforme.

La lecture polarimétrique au tube de 20^{cm} donne une déviation de 1°32'.

D'autre part, dans une seconde ampoule à décantation on

introduit :

Strychnine pure et desséchée.....	0g, 501
Chloroforme.....	20cm ³

puis :

Eau distillée chargée de phénylpyruvate de sodium. 15cm³

Après agitation, on décante la solution chloroformique, on complète le volume à 50cm³ avec du chloroforme et on lit la déviation au tube de 20cm.

Elle est de 2°, 28', ce qui donne un pouvoir rotatoire de :

$$\alpha_D = \frac{\alpha}{\lambda p} = \frac{2,46 \times 50}{2 \times 0,051} = -122^{\circ}$$

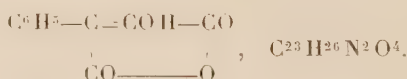
et le poids de strychnine contenu dans la prise d'essai est de :

$$p = \frac{\alpha}{\alpha_D \lambda} = \frac{1,53 \times 5}{-122 \times 2} = \frac{76,5}{244} = 0g, 313.$$

La théorie donne 0g, 318.

Des résultats concordants furent trouvés pour d'autres dosages effectués sur des dérivés d'autres alcaloïdes.

Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la brucine :



La brucine, base tertiaire mono-acide, voisine de la strychnine dans les graines de certaines Strychnées, ne diffère de cette dernière que par deux groupements — OCH³.

L'échantillon utilisé fondait à 176°. Son pouvoir rotatoire, en solution chloroformique à 1 pour 100, était de — 120, alors que les auteurs consultés (1) indiquent, pour une brucine pure, un point

(1) HENRY, *The Plant Alkaloids*. p. 415, 1925; Schmidt and Graf, *Alkaloïde*, p. 319-320, 1920.

de fusion de 178° et un pouvoir rotatoire variant de -119 à -127° selon la concentration de la solution chloroformique.

Préparation. — Le sel est préparé selon la technique habituelle.

On part de :

Anhydride phényloxymaléique.....	3 ^g
Éther sulfurique.....	100 ^{cm³}

et l'on ajoute :

Brucine	7 ^g
Chloroforme q. s. pour dissoudre. environ.....	11 ^g

On verse dans le mélange 260^{cm³} d'éther sec.

Le sel cristallise immédiatement.

Le corps obtenu est finement cristallisé, jaune citron. Il est très dense.

Purifié par des lavages répétés dans l'éther anhydre, il fond au bloc Maquenne à 242° .

A peu près insoluble dans l'éther et dans l'eau, il est peu soluble dans l'alcool à chaud et très soluble dans le chloroforme.

Il est doué d'un pouvoir rotatoire droit de $+50^{\circ}$,₁ en solution chloroformique à 1 pour 100.

Les rendements sont presque théoriques (pour 3^g d'anhydride réagissant sur 7^g de brucine le rendement fut de 9^g,20 au lieu de 9^g,60 donné par la théorie).

En renouvelant pour la brucine les dosages effectués sur le sel de strychnine, nous avons obtenu les résultats suivants.

Résultats. — Pour une prise d'essai de 0^g,501 de sel nous avons obtenu :

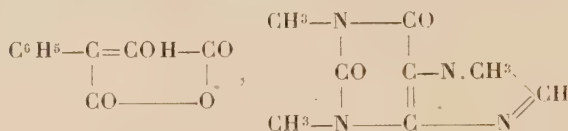
Dosage polarimétrique.

	Trouvé.	Théorie.
Brucine.....	0,365	0,355

Dosage gravimétrique.

Brucine.....	0,352	0,355
--------------	-------	-------

Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la caféine :



La caféine fut employée anhydre après dessiccation à l'étuve; elle fondait à 234°.

La préparation du sel fut menée selon la technique habituelle; la combinaison fut isolée en liqueur éthéro-chloroformique.

Le corps obtenu est cristallin, jaune. Purifié par des lavages successifs à l'éther anhydre, il fond au bloc Maquenne à 213°.

Insoluble dans l'éther, dans l'eau, il est peu soluble dans l'alcool, le chloroforme.

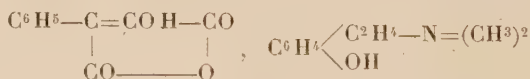
Il est inactif sur la lumière polarisée.

Le dosage gravimétrique de la base selon la méthode déjà exposée nous a donné :

Résultats. — Pour une prise d'essai de 0^g,502 de sel :

	Trouvé.	Théorie.
Caféine.....	0,273	0,276

Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de l'hordénine :



L'hordénine, alcaloïde, extrait par Léger ⁽¹⁾ en 1906 des tou-raillons d'orge germé, est une base tertiaire mono-acide à fonction phénol.

Le produit dont nous sommes partie répondait aux caractères décrits par l'auteur : fondait à 117°, était inactif sur la lumière polarisée.

⁽¹⁾ LÉGER, *Sur l'hordénine, alcaloïde nouveau retiré des germes dits : touraillons d'orge* (Journ. de Pharm. et Chimie, 6^e série. t. XXIII, 1906, p. 177).

La préparation du sel étudié fut effectuée dans l'éther anhydre selon la méthode habituelle.

L'hordénine (0^g, 60) en solution dans l'éther sec (30^{cm³}) est mélangée à l'anhydride phényloxymaléique (0^g, 80) dissous dans 30^{cm³} d'éther anhydre.

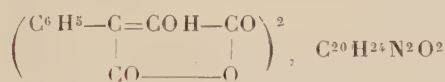
La cristallisation du sel est immédiate.

Purifié par des lavages successifs à l'éther anhydre, il se présente cristallisé en longues aiguilles jaunes; il est très léger, d'aspect cotonneux.

Son point de fusion est 167°.

Il est insoluble dans l'eau, se dissout légèrement dans l'alcool; il est insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole, la benzine.

Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la quinine :



La quinine, base tertiaire diacide, répondant à la formule globale $\text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}_2\text{O}^2$, fut employée anhydre.

L'hydrate utilisé fut desséché à l'air libre, au vide sulfurique, et enfin à l'étuve où il fut maintenu jusqu'à poids constant.

La préparation du dérivé de l'anhydride phényloxymaléique et de cette base est assez délicate.

Après de nombreux essais de préparation infructueux, en mettant en contact des proportions équimoléculaires des constituants, nous avons introduit dans la réaction une proportion double d'anhydride.

Les premières tentatives donnèrent des résultats médiocres : nous opérions en milieu éthero-chloroformique, à cause de la faible solubilité de la quinine dans l'éther, le dérivé formé se conservait très mal.

Nous avons obtenu des résultats stables en suivant la technique suivante :

Préparation. — Dans un ballon muni d'un réfrigérant ascen-

dant, on place :

Quinine.....	1 ^g ,50
Ether anhydre.....	200 ^{cm} ³

on chauffe légèrement pour obtenir la dissolution totale de la base.

Par ailleurs, on dissout :

Anhydride phényloxymaléique, env....	2 ^g
Ether anhydre	10 ^{cm} ³

et l'on ajoute progressivement, en refroidissant, la solution de l'anhydride dans celle de la base.

Il précipite un corps cristallin, jaune soufre, d'aspect sableux, très dense.

Purifié par recristallisation dans l'alcool absolu, il fond au bloc Maquenne à 228-229°.

Il est insoluble dans l'éther, l'éther de pétrole, dans l'eau.

Il est plus soluble dans l'alcool absolu, dans le chloroforme.

Nous l'avons conservé plus d'un an sans aucune altération.

En solution chloroformique, il est inactif sur la lumière polarisée.

Les dosages de la base, selon la méthode déjà exposée, nous ont donné :

Dosage gravimétrique :

	Trouvé.	Théorie.
Quinine.....	0,234	0,230

Dosage polarimétrique :

	Trouvé.	Théorie.
Quinine.....	0,222	0,230

Ces dosages viennent confirmer les résultats déjà acquis par l'expérience, à savoir que les bases diacides se combinent avec l'anhydride phényloxymaléique dans la proportion d'une molécule de base pour deux molécules d'anhydride.

Là s'arrête l'énumération des dérivés que nous avons obtenus ; il est à noter cependant que certains essais ne donnèrent aucun résultat : la spartéine, par exemple, base tertiaire diacide, réagissant sur l'anhydride phényloxymaléique ne donna jamais qu'un liquide huileux, épais, réfractaire à toute cristallisation.



CONCLUSIONS.

Au cours de ce travail nous avons préparé l'anhydride phényloxy-oxymaléique selon la méthode de M. Bougault.

Nous avons fixé la technique de purification de ce corps et la méthode utilisée pour sa conservation.

Nous avons repris l'étude de ses réactions vis-à-vis des bases.

Nous avons constaté :

1° Qu'avec l'ammoniaque, les bases primaires et secondaires, il donne :

a. Comme terme de la réaction, l'amide de l'acide phénylpyruvique et de la base intéressée ;

b. Comme produit intermédiaire, le sel de l'anhydride phényloxy-oxymaléique et de la base mise en œuvre. Tous les sels étudiés ont pu être isolés en milieu anhydre; ils ont des constantes physiques bien définies, des points de fusion très nets.

Leur hydratation ou leur destruction par la chaleur conduisent à l'amide correspondant.

Les acides faibles ou les alcalis dilués les décomposent en régénérant soit l'anhydride, soit la base.

2° Qu'avec les bases tertiaires, l'anhydride phényloxy-oxymaléique donne seulement le sel de la base et de l'anhydride phényloxy-oxymaléique; ce sel se décompose sous l'action de la chaleur pour donner le phénylpyruvate de la base intéressée.

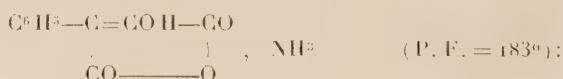
Nous avons isolé un certain nombre de ces combinaisons de

l'anhydride phényloxymaléique avec les bases : nous avons préparé tous les amides qui en dérivent; à partir de ces derniers, nous avons pu former les semi-carbazones correspondantes, qui nous procurent un troisième point de vérification dans la caractérisation des amines.

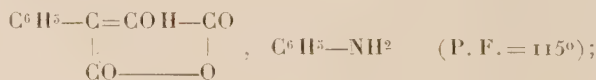
Des dosages gravimétriques et polarimétriques effectués sur des combinaisons issues des alcaloïdes ont confirmé les résultats expérimentaux : à savoir que toutes les combinaisons répondent à l'union d'une molécule d'anhydride pour une molécule de monoamine : les diamines fixent deux molécules d'anhydride.

Les composés nouveaux préparés au cours de ce travail sont les suivants :

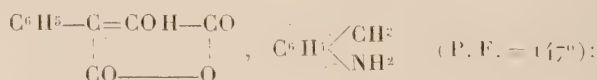
1° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de l'ammoniac :



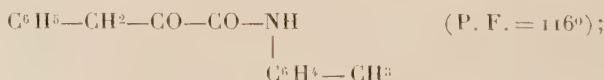
2° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de l'aniline :



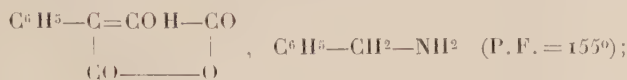
3° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la paratoluidine :



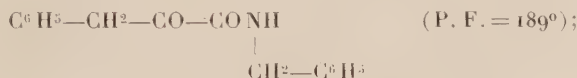
4° Amide de l'acide phénylpyruvique et de la toluidine :



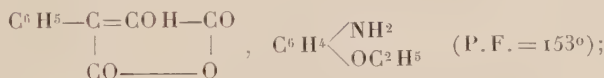
5° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la benzylamine :



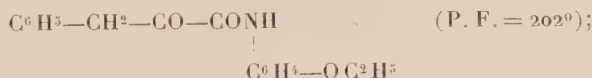
6° Amide de l'acide phénylpyruvique et de la benzylamine :



7° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la phénétidine :



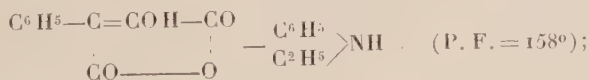
8° Amide de l'acide phénylpyruvique et de la phénétidine :



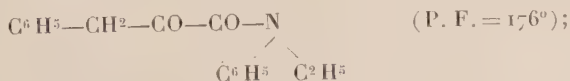
9° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la pipéridine :



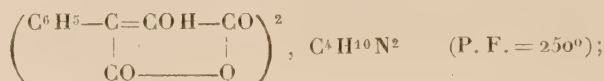
10° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la phényléthylamine :



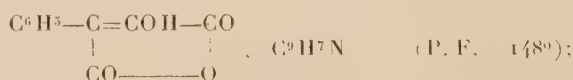
11° Amide de l'acide phénylpyruvique et de la phényléthylamine :



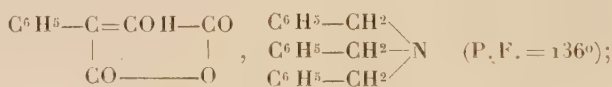
12° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la pipérazine :



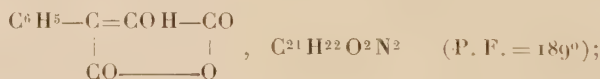
13° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la quimoléine :



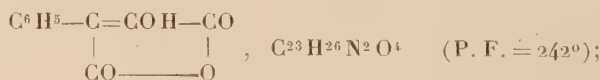
14° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la tribenzylamine :



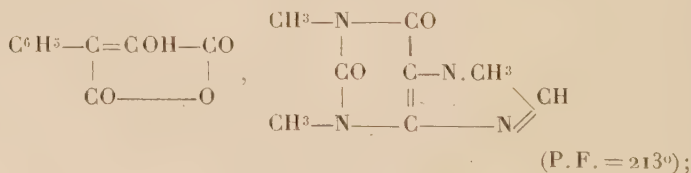
15° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la strychnine :



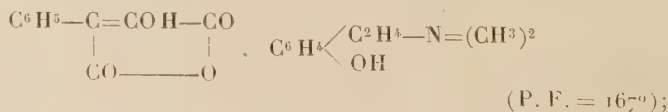
16° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la brucine :



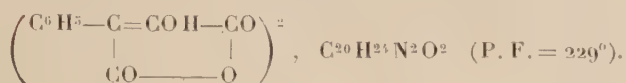
17° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la caféine :



18° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de l'hordénine :



19° Sel de l'anhydride phényloxymaléique et de la quinine :



Vu, bon à imprimer :

Vu :

LE PRÉSIDENT DE THÈSE,
J. BOUGAULT.

LE DOYEN DE LA FACULTÉ,
PAUL GUÉRIN.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLÉTY.



BIBLIOGRAPHIE.

BOUGAULT (J.), *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 7^e série, t. X, 1914, p. 302-306.

BOUGAULT (J.), *C. R. Acad. Sc.*, t. 162, 1916, p. 760.

BOUGAULT (J.) et LEROY (Bl.), *C. R. Acad. Sc.*, t. 188, 1929, p. 921.

ERLENMEYER, *Liebigs Annalen*, t. 270, 1892, p. 172, 228, 333.

HENRY, *The Plant Alkaloids*, 1925, p. 415.

LÉGER, *Sur l'hordénine, alcaloïde nouveau retiré des germes dits : touraillons d'orge* (*Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6^e série, t. XXIII, 1906, p. 177).

SCHMIDT and GRAF, *Alkaloïde*, 1920, p. 319-320.

WEICK, Thèse : *Contribution à l'étude de la tautomérie des acides α -cétones aromatiques. L'éther phénylpyruvique*, 1922, p. 15.

TABLE DES MATIÈRES.

	Pages.
INTRODUCTION.....	1
PLAN.....	4
CHAPITRE I. — <i>De l'anhydride phényloxymaléique</i>	5
Préparation.....	5
Purification.....	6
Propriétés.....	9
Conservation.....	10
CHAPITRE II. — <i>Action de l'ammoniaque sur l'anhydride phényloxymaléique</i>	13
CHAPITRE III. — <i>Action des amines sur l'anhydride phényloxymaléique</i> ..	17
Généralités.....	17
Étude des dérivés des amines primaires.....	19
Étude des dérivés des amines secondaires.....	26
Étude des dérivés des amines tertiaires.....	31
CONCLUSIONS.....	43
BIBLIOGRAPHIE.....	49

PARIS — IMPRIMERIE GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie},
Quai des Grands-Augustins, 55.

93584-32

PARIS. — IMPRIMERIE GAUTHIER-VILLARS ET C^{ie}

Quai des Grands-Augustins, 55

93584-32
